z. Kollegialen Hochachtg.

Stadelmann

(25)

Erscheint wöchentlich zweimal Mittwoch und Sonnabend in Verbindung mit der „Monatsschrift für Ohrenheilkunde, sowie für Kehlkopf-, Nasen- und Rachen-Krankheiten".

Abonnements-Preis pro Quartal Mk. [illegible] in Verbindung mit der Monatsschrift pro Quartal Mk. [illegible] Die Monatsschrift allein Mk. [illegible] pro Jahr. Alle Buchhandlungen, Postanstalten sowie die Expedition dieser Zeitung nehmen Bestellungen entgegen.

Allgemeine

Medicinische Central-Zeitung.

Redaction: Dr. H. Lohnstein und Dr. Th. Lohnstein. Redactionell resp. Berlin C. [illegible], Kaiser-Wilhelmstr. [illegible]. Fernsprech-Amt V, No. [illegible]

Einsendungen und Beiträge werden an die Redaction oder die Expedition erbeten.

73. Jahrgang.

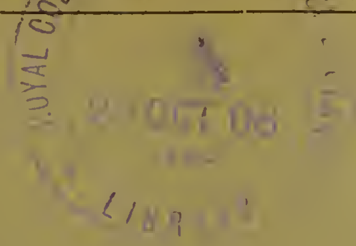
Expedition. Oscar Coblentz, Verlagsbuchhandlung, Berlin W. [illegible] Derfflingerstrasse [illegible]. Fernsprech-Amt VI, No. [illegible]

Inserate, die vierspaltige Petitzeile 60 Pf., nehmen die Expedition, sowie sämtliche Annoncen-Bureaus entgegen.

SONDERABDRUCK.



Sonderabdruck aus „Allg. Med. Central-Zeitung“, 1906, No. 46.



Ueber Harnsäurebefunde bei genuiner Epilepsie[1]).

Von

Dr. Heinrich Stadelmann, Nervenarzt in Dresden.

Die Harnsäure ist eines der letzten Abbauproducte des Protoplasma. Im menschlichen Organismus wird infolge stetigen Protoplasmazerfalles reichlich Harnsäure gebildet, von der ein gewisser Teil durch die Niere zur Ausscheidung gelangt. Diese endogene Harnsäure beträgt ungefähr die Hälfte der gesamten im Harn erscheinenden Harnsäure eines Menschen, indes die andere Hälfte aus der Nahrung stammt, die der Mensch aufnimmt.

Bei Menschen mit gleichmäßiger Lebensbethätigung und Ernährung ist der Harnsäurebefund ein ziemlich constanter. Eine bedeutende Veränderung erfährt die Harnsäureausscheidung bei gesteigerter, wie auch bei herabgesetzter Lebensbethätigung. So wurde festgestellt, daß nach gesteigerter Bethätigung durch anhaltende Muskelarbeit der Organismus zuerst ein der individuellen Normalität gegenüber reducirtes Quantum Harnsäure ausscheidet, worauf ein Vorgang vermehrter Harnsäureausscheidung folgt.

Eine Veränderung zeigt der Harnsäurebefund in Krankheitsfällen, wo die Lebensbethätigung in erheblicher Weise alterirt ist. Besonders bei der genuinen Epilepsie, wo die Lebensbethätigungen einer starken Schwankung unterliegen, sind die Harnsäurebefunde sehr wechselnde. Es lag nun nahe zu versuchen, die diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse in einen Zusammenhang zu bringen mit der wechselnd gesteigerten und herabgesetzten Lebensthätigkeit der genuinen Epileptischen.

Krainsky hatte die Harne erwachsener Epileptischer untersucht. Er konnte einen Zusammenhang zwischen den epileptischen Insulten und der Ausscheidung der Harnsäure constatiren und gelangte zu der Annahme,

[1]) Vorgetragen in der XII. Versammlung mitteldeutscher Psychiater und Neurologen in Dresden.

daß die Anhäufung oder Bildung von carbaminsaurem Ammoniak im Organismus die Anfälle hervorruft; das carbaminsaure Ammonium sollte entstehen auf Kosten desjenigen Teiles des Harnstoffes, welcher unter normalen Bedingungen zur synthetischen Bildung von Harnsäure verwandt werden sollte. Krainsky gelang es jedoch nur bei einer beschränkten Anzahl von Kranken, die Annahme von der toxischen Wirkung des Blutes Epileptischer durch Tierexperiment zu erhärten. Binswanger gelang es nicht, bei diesbezüglich angestellten Versuchen die Injectionsversuche von Krainsky mit positivem Ergebnis zu wiederholen.

Die Bedingungen für möglichst genaue Resultate und für die Berechtigung, diese in Einklang zu bringen mit den äußerlich wahrnehmbaren epileptischen Symptomen, lagen bei meinen Untersuchungen in der stets gleichen Methode der Harnsäurebestimmung; ferner in der Regelung der Ernährung der Kranken und in der Festsetzung bestimmter Stunden, zu denen die Harnanalyse vorgenommen wurde, um einerseits das Quantum der exogenen Harnsäure auf einem constanten Maße zu erhalten, und andererseits den normalen Tagesschwankungen der Harnsäureausscheidung aus dem Wege zu gehen. Weiterhin schien mir noch von Wichtigkeit, die Untersuchungen bei Patienten auf Monate, womöglich auf Jahre hinaus auszudehnen. In besonderen Fällen wurde der Harn mehrmals täglich immer zur bestimmten Stunde analysirt. Ferner lag mir daran, diese Untersuchungen besonders bei epileptischen Kindern vorzunehmen, in der Erwägung, daß der kindliche Organismus noch nicht unter so vielerlei Schädigungen zu leiden hatte als der der Erwachsenen, und daß hier Secundärerscheinungen weniger in Betracht zu ziehen sind als dort. Ich habe ca. 30 genuin epileptische Kinder Monate und Jahre lang in dieser Weise untersucht; in einem Falle erstreckte sich diese Untersuchung auf $3\,^1/_2$ Jahre.

Das Ergebnis war, daß Stunden und Tage vor dem epileptischen Symptom die Harnsäure im Harn geringer war, als es der individuellen Normalität entsprach; daß sie nach dem Symptom in ebenso vermehrter Weise sich im Harn fand. Das Abnehmen und Verschwinden der Harnsäure aus dem Harn war in den einzelnen Fällen ein verschiedenes. Manchmal wurde der Harnsäurebefund während einiger Tage von Tag zu Tag geringer; andere Male geschah die Abnahme innerhalb einiger Stunden. Das nachfolgende reichlichere Quantum der Harnsäure im Harn entsprach dem vorhergegangenen Anfalle.

Nach dem Quantum der fehlenden Harnsäure und der Zeitdauer des Fehlens konnte ein Schluß gezogen werden auf die Stärke des epileptischen Symptoms. Blieb die Harnsäure 2—3—4 Tage lang und noch länger aus, so traten eine Reihe von epileptischen Anfällen während der nachfolgenden Tage auf. Sofort nach dem ersten Anfalle erschien die Harnsäure meist wieder vermehrt; wenn sie nur wenig vermehrt in Bezug auf die vorausgegangene Abnahme auftrat, konnte mit Sicherheit auf einen zweiten, dritten u. s. w. Anfall geschlossen werden. Während der Tage, an denen die Harnsäure im Harn nur in sehr geringem Maße oder überhaupt nicht nachzuweisen war, stellten sich epileptische Frühsymptome vielmals ein. Das Kind bekam leicht entzündliche Erscheinungen mit Bläschenbildung auf der Schleimhaut der Mundhöhle, Obstipation. Foetor ex ore, Brechreiz; die Gesichtsfarbe erschien blaß. die Augenlider zeigten dunkle Umrandung; das Kind war leicht reizbar, ungehorsam, zerstreut beim Unterricht. Andere Kinder hatten andere ihrem Krankheitsverlauf entsprechende Vorsyptome des Anfalles. Soweit diese Zeichen psychischerseits auftraten, waren es die Erscheinungen, die man bei ermüdeten Kindern antrifft.

Auffallend erschien, daß die Abnahme der Harnsäure nicht stets einen Anfall im Gefolge haben mußte. Mitunter blieb es bei den Früh- und Vorsymptomen des epileptischen Anfalles verschieden nach dem individuellen Krankheitsfalle. An Stelle eines Anfalles waren bei vermehrter Harnsäure Zähneknirschen vorausgegangen oder ein anhaltendes Schmatzen mit den Lippen; oft auch Träume. die affectbetonte Vorstellungsinhalte hatten, wie Mord- und Einbrechergeschichten und dergl. mehr. Es konnten bei diesem Harnsäurebefund überhaupt Symptome gesteigerter Reizbarkeit auftreten. Eines der von mir jahrelang untersuchten Kinder bekam nach der Harnsäureabnahme epileptische Anfälle oder es zeigte nach einem solchen Harnsäurebefund und während der Dauer des Harnsäuremangels im Harn Aeußerungen, die man im allgemeinen als moralisch minderwertig bezeichnet; das Kind war zu dieser Zeit widerspenstig, eigensinnig, boshaft; es quälte die anderen Kinder; es spielte mit Feuer, warf Gegenstände in das im Ofen brennende Feuer und dergleichen mehr.

Diese Zeichen sind der Ausdruck einer gesteigerten Reizbarkeit im allgemeinen. Es fiel also das Stadium der gesteigerten Reizbarkeit zusammen mit der Harnsäureabnahme.

Ein ähnlicher Befund tritt ein bei der Ermüdung. Bei der Ermüdung ist das erste Stadium ein Stadium der gesteigerten Reizbarkeit; diesem Stadium entspricht eine Harnsäureabnahme. Die gesteigerte Reizbarkeit bei der Ermüdung ist der „Antrieb“, der die Arbeit fördert. Nach dieser gesteigerten Reizbarkeit kommt bei der Ermüdung das Stadium der herabgesetzten Reizbarkeit, dem eine Harnsäurevermehrung im Harn entspricht. Das Stadium der gesteigerten Reizbarkeit bei der Ermüdung ist psychischerseits symptomatisch ausgezeichnet durch gemütliche Erregung, durch raschere Gedankenverbindung, die schlagfertiges Reden und Handeln ermöglicht. Erst wenn die Ermüdung fortschreitet, dann schlägt diese gesteigerte Reizbarkeit ins Gegenteil um, in die herabgesetzte Reizbarkeit. Beide Stadien gehen nicht unvermittelt ineinander über. Auf dem Wege von der gesteigerten zur herabgesetzten Reizbarkeit, also der Bejahung zur Verneinung gegenüber den Außenweltsenergien liegt der Contrast, d. h. die gesteigerte Reizbarkeit kann noch bestehen, während schon der subjective Wert des Reizobjectes ein verneinender wird. So entstehen bei ermüdeten Kindern der Widerspruch, der Ungehorsam, und andere Kinderunarten als Zeichen des Uebergangs der gesteigerten Reizbarkeit zur herabgesetzten Reizbarkeit bei der Ermüdung. Im Stadium der herabgesetzten Reizbarkeit bei der Ermüdung tritt Schlaf ein als ausgesprochenes Symptom der Unmöglichkeit. die Reize der Außenwelt aufzunehmen und zu verwerten; es besteht in diesem Stadium nicht mehr die Möglichkeit unbehinderter Perception und Apperception; an stelle des contrastirenden Widerspruches des Individuums der Außenwelt gegenüber ist die negirende Absage getreten. Diesem Schlaf geht gemütliche Herabstimmung voraus, Verlangsamung der Ideenassociation, träges Handeln. Dem zweiten Stadium der Ermüdung, in dem äußere Reize eine Hemmung für die Perception und Apperception erfahren, entspricht die vermehrte Harnsäure.

Ueberblickt man diesen Befund bei der Ermüdung, so fällt er als analoger Vorgang bei der genuinen Epilepsie auf. Das Stadium der gesteigerten Reizbarkeit bei der Epilepsie mit den Contrasterscheinungen, hier Unarten und sogenannte moralische Minderwertigkeiten, ist begleitet von verminderter Harnsäureausscheidung; ihm folgt das Stadium der vermehrten Harnsäureausscheidung, bei dem Perception und Apperception eine Hemmung erfahren haben nach dem Krampfanfalle. Wie die gesteigerte und die herabgesetzte Reizbarkeit für die psychischen

Phänomene zu Tage tritt, so verhält es sich auch in der vegetativen Sphäre.

Es könnten somit die Vor- und Frühsymptome des epileptischen Anfalles in analoge Beziehung gebracht werden zu den Erscheinungen der Ermüdung im Zustande der gesteigerten Reizbarkeit, wie die dem Anfalle nachfolgenden Symptome der Reizhemmung bei der Ermüdung entsprechen.

Nach einer übermäßigen Reizung des Muskels, also durch Ermüdung tritt bei gesunden Menschen (nach Mosso) Contractur ein. Scheffer hat den ermüdeten Muskel mikroskopisch untersucht und die Contractur der Muskelsubstanz nachweisen können.

Der Muskelkrampf fände sein diesbezügliches Analogon in der Contracturstellung des ermüdeten Muskels.

Mit der gesteigerten Reizbarkeit in Form von Erregungszuständen bei Psychosen ging nach meinen Untersuchungen Harnsäureabnahme im Harn voraus und begleitete dieselbe; bei herabgesetzter Reizbarkeit in Form von melancholischen Zuständen fand ich die Harnsäure im Harn stark vermehrt. Es scheint also gesteigerte und herabgesetzte psychische Reizbarkeit überhaupt einherzugehen mit inneren physiko-chemischen Vorgängen, die das Abnehmen und vermehrte Auftreten der Harnsäure im Harn im Gefolge haben.

Die Analogien zwischen den Zeichen der Ermüdung und denjenigen der Epilepsie bei Kindern lassen den Gedanken aufkommen, daß gewisse Beziehungen bestehen in den inneren physiko-chemischen Vorgängen bei der Ermüdung und denjenigen der genuinen Epilepsie. Unter Zugrundelegung dieses Gedankens würden bei der genuinen Epilepsie die physiko-chemischen Vorgänge sich durch innere Regulirung periodisch wiederholen, und die Anlage des epileptischen Kindes wäre eine Anlage, die zur Ermüdung neigt, welche letztere infolge eines angeborenen Mangels an Energieerzeugungsfähigkeit periodisch spontan wiederkehrt und in ihrem weiteren Verlaufe mancherlei Secundärerscheinungen hervorruft.

Es liegt diesem Annäherungsversuch der Vorgänge bei der Ermüdung an diejenigen bei der epileptischen kindlichen Constitution eine energetische Betrachtungsweise zu Grunde.

Wie bei der Ermüdung überhaupt einmal mehr die Gehirnermüdung, das andere Mal mehr die Muskelermüdung in Frage kommt, und deshalb sich die Ermüdungssymptome verschieden zeigen, so mag es sich auch

bei den verschiedenen Fällen von genuiner Epilepsie verhalten. Um diesbezügliche Untersuchungen anzustellen, wäre der Harn noch auf andere Ausscheidungsproducte des Organismus hin zu untersuchen.

Das Verhalten des Harnes bei Epilepsie legt auch die Frage nahe, ob und inwieweit die physiko-chemischen Vorgänge in der Musculatur als auslösendes Moment für den Krampfanfall in Betracht zu ziehen sind.

Der Muskel giebt (nach Burian) im Ruhezustand fortwährend auf Kosten des in ihm sich bildenden und angesammelten Hypoxanthins, das aus den Nucleoproteiden stammt, Harnsäure an das Blut ab. Die Harnsäure kann durch Reduction in Xanthin in Hypoxanthin verwandelt werden. Aus Hypoxanthin bildet sich durch Oxydation die Harnsäure im Muskel und wird von da als solche in's Blut gegeben, von wo aus sie zum Teil durch die Niere ausgeschieden wird.

Es ist auf Grund dieser Thatsache also annehmbar, daß Harnsäure, bevor sie in's Blut übertritt, durch Elektroreduction in der Muskelzelle wieder zu Hypoxanthin verwandelt wird (oder daß die Umwandlung des Hypoxanthins zu Harnsäure eine Verzögerung erleidet) und somit die Harnsäure im Harn verringert erscheinen muß; daß ferner die Menge zurückgehaltenen Hypoxanthins in der Muskelzelle durch Oxydation wieder zu Harnsäure wird, die dann vermehrt im Harn auftreten muß. In dieser Weise handelte es sich um einen reversibeln elektrochemischen intramusculären Vorgang, durch den Harnsäure zum Zerfall und zu erneutem Aufbau kommt. Die Auflösung bezw. Hemmung der Bildung der Harnsäure und die darauf folgende Synthese läßt an die Vorgänge in einem reversibeln Element denken. Wenn auch im Organismus die Vorgänge anders gelagert sind als in einem Element, so ist nur der principielle Vorgang der Zerlegung der Harnsäure durch Ionenwanderung hier in Erwägung zu ziehen. Auf elektrochemischem Wege gelingt es, die Harnsäure zur Reduction zu bringen. In den Muskeln vollziehen sich elektrische Vorgänge und zwar giebt es im Muskel stark elektrische Potentialdifferenzen, die dadurch entstanden sind, daß (nach Pauli) colloidale Proteine die Veranlassung zu Ionenhäufungen werden. Es verhalten sich nämlich unelektrische, reinste Eiweißkörper gegen dargebotene entgegengesetzte Ionen nicht absolut gleich, sondern sie nehmen die eine Art immer leichter auf als die andere.

Durch die dadurch entstandenen elektrischen Poten-

tialdifferenzen wird eine Wasserstoffentwicklung und Reduction ermöglicht.

Die Reversibilität bei der Harnsäurezerstörung und -Bildung ist wahrscheinlich nur eine Begleiterscheinung eines ähnlichen Vorganges, der auf dem nämlichen Princip beruht, bei dem aber colloidal gelöste Eiweißstoffe in den Zellen in Frage kommen. Von dem Grad dieser Reversibilität wäre das klinische Bild der Krampferscheinungen und der Restitutio ad integrum abhängig.

Daß im Organismus zurückgehaltene Harnsäure als solche die epileptischen Symptome auslöst, ist gewiß nicht anzunehmen. Ihr Abnehmen und vermehrtes Erscheinen im Harn ist jedenfalls nur der Indicator dafür, daß gewisse physiko-chemische Vorgänge im Organismus stattgefunden haben, durch die diese Harnsäurezersetzung vor sich ging oder die Harnsäuresynthese verhindert bezw. ermöglicht wurde.

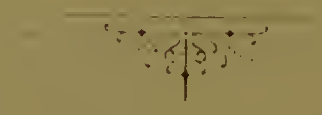
Die physiko-chemischen Vorgänge bei der Epilepsie bezüglich der Harnsäure sind ähnlich wie bei dem Vorgange der Ermüdung. Die allerersten Zeichen der genuinen Epilepsie bei Kindern sind auch die Zeichen der Ermüdung: Die gesteigerte Reizbarkeit in ihrem ungeheuer vielgestaltigen Auftreten nach der animalischen, vegetativen und motorischen Seite hin. Jahre lang können Kinder nur diese ersten Zeichen aufweisen, die dann nur im Verein mit dem entsprechenden periodisch wiederkehrenden Harnbefund die Diagnose genuine Epilepsie zu sichern im Stande sein können. Kinder, die ohne besondere äußere Veranlassung stark ausgeprägte Ermüdungssymptome, namentlich die des ersten Stadiums zeigen, sind epilepsieverdächtig. Fortgesetzte Harnanalysen bezüglich der Ausscheidung der Harnsäure können die Diagnose unterstützen. Die quantitative Harnsäureprüfung bei neuropathischen Kindern ist meines Erachtens ein wichtiges Hilfsmittel für die Frühdiagnose der genuinen Epilepsie.

Bei neuropathischen Kindern kommen überhaupt sehr starke Harnsäureschwankungen vor, wie ich auf Grund fortgesetzter Harnanalysen sagen kann. Allein eine bestimmte periodische Wiederkehr dieser Vorgänge im Verein mit den Zeichen der gesteigerten Reizbarkeit ohne äußere Veranlassung habe ich nur bei den epileptisch Beanlagten getroffen.

Es giebt zweifelhafte Fälle in der täglichen Praxis. Einmal hat ein Kind eine blasse Gesichtshaut, dann färbt sie sich wieder rasch rot, ohne daß ein weiteres Symptom

darauf folgt; in einem anderen Falle besteht Enuresis nocturna ohne weitere Nebensymptome und dergl. mehr. In solchen Fällen namentlich wird es von Vorteil sein, fortgesetzte quantitative Harnsäurebestimmungen vorzunehmen.

Die physiko-chemischen Vorgänge im Organismus Epileptischer bezüglich der Zerlegung und Bildung von Harnsäure sind meines Erachtens nicht als das erste ätiologische Moment bei der Entstehung der Epilepsie aufzufassen; allein sie können geeignet sein, als Ausdruck einer Störung in der gleichgestimmten Bethätigung aller Organe unter sich zu einer einheitlichen Lebensbethätigung den Grund finden zu lassen, aus dem das epileptische Symptom hervorwächst.



Druck von Carl Marschner, Berlin SW.